

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ES	(11) NUMERO	A 1
	(21) 543774	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	31.5.85	
8606254		

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		

(42) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
Int. Cl. C 07C	107/06//C07C 87/50, A61K 3/16	526.614/9 de 20.10.83

(64) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO P-AMINO BENZOICO DE INTERES TERAPEUTICO.

(71) SOLICITANTE (S)
S.A. LASA LABORATORIOS
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Crtra. Laureà Miró, 385 - SANT FELIU DE LLOBREGAT (Barcelona)
(72) INVENTOR (ES)
D. JOSE PRATS PALACIN y D. JOSE MARIA VALLES PLANA, ambos de nacionalidad española, los cuales han cedido sus derechos a la Entidad solicitante.
(73) TITULAR (ES)
(74) REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU



1 El Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial, de  
26 de Julio de 1929, en su texto refundido publicado el 30  
de Abril de 1930, establece los caracteres de patentabili-  
dad de las invenciones de tipo industrial que tienen por  
5 objeto obtener ventajas sobre lo ya conocido, admitiendo  
por consiguiente como patentables, las nuevas máquinas, a-  
paratos, instrumentos, procesos de fabricación, etc. La am  
plitud de conceptos previstos como patentables, ha llevado  
al legislador a aclarar (Artº. 46) que la enumeración con-  
10 tenida en dicho cuerpo legal es puramente enunciativa y no  
limitativa, haciéndola extensiva incluso a los descubrimien-  
tos de tipo científico (Artº. 47).

El Decreto de 26 de Diciembre de 1947, recogiendo  
la Orden de 18 de Noviembre de 1935, confirma el criterio  
15 legal de que también serán patentables los instrumentos, ob  
jetos, o partes de los mismos, que aporten a la función a  
que son destinados, un beneficio o efecto nuevo, y en defi-  
nitiva que constituyan una mejora sustancial sobre lo ante  
riormente conocido.

20 Pues bien, a tenor de lo expuesto, y en base al ar  
ticulado que recoge los conceptos expresados, debe conside-  
rarse, que la invención a que se refiere la presente memo-  
ria, constituye una novedad industrial, con características  
y ventajas que la hacen merecedora del privilegio de explo-  
25 tación exclusiva que por ella se solicita, premiando así  
los méritos de quien aporta a la industria del país una me-  
jora efectiva y precisamente comprendida entre las enuncia-  
das por la Ley como patentables. (Arts. 46 y 47 en relación  
con el 171, en su nueva redacción afectada por la Orden de  
30 18 de Noviembre de 1.935).

1           La colitis ulcerosa es una enfermedad que afecta,  
parcial o totalmente, a la mucosa del recto, colon e inclu-  
so zona terminal del íleon.

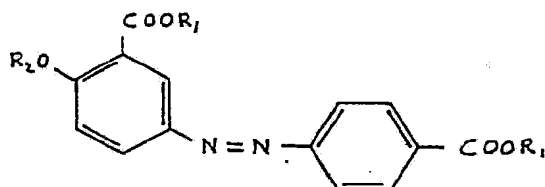
5           Como uno de los fármacos de primera elección se uti-  
liza la salicilazosulfapiridina que es un compuesto nitro-  
genado obtenido por diazoación de la sulfapiridina y pos-  
terior copulación de la sal de diazonio resultante con áci-  
do salicílico. Cuando se administra oralmente y debido a  
10 su carácter ácido, el fármaco es prácticamente insoluble en  
el jugo gástrico y pasa inalterado al intestino delgado de  
donde, bien a través del ciclo enterohepático, bien direc-  
tamente, llega al colon. En el colon y por acción de la flo-  
ra microbiana se escinde en ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico  
(ácido 5-aminosalicílico) y sulfapiridina.

15           Aunque en un principio sus propiedades terapéuticas  
se atribuyeron a la parte de molécula correspondiente a la  
sulfapiridina, se observó que el azoderivado era más efec-  
tivo que la sulfapiridina por sí sola y estudios más recien-  
tes han demostrado que el efecto terapéutico se debe al áci-  
do 5-amino-2-hidroxibenzoico, mientras que los efectos secun-  
20 darios observados tras la administración del fármaco y que  
consisten en trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos,  
pérdida del apetito), pequeña elevación de temperatura y en  
algunos casos incluso leucopenias, son debidos a la sulfapi-  
ridina.

25           La rápida metabolización del ácido 5-amino-2-hidroxi-  
benzoico tras su administración oral y la incidencia de los  
ya mencionados efectos secundarios de la sulfapiridina, han  
motivado la búsqueda de nuevos profármacos del ácido 5-amino-  
30 -2-hidroxibenzoico que puedan proporcionar niveles óptimos

1 del metabolitos activo en su biofase (colon) y en los que  
la aparición de efectos secundarios producidos por otros po-  
sibles metabolitos se vea reducida e incluso anulada. Bajo  
esta perspectiva se justificaría la síntesis y utilización  
5 de otros derivados azoicos y sus sales, que den lugar a la  
formación de dicho ácido. Esto tiene lugar en el azoderi-  
vado formado por copulación de la sal de diazonio del áci-  
do p-aminobenzoico con el ácido salicílico, según el proce-  
so objeto del invento.

10 Asi pues, la presente Patente de Invención se refie-  
re a la preparación de derivados del ácido p-aminobenzoico  
y sus sales, con una estructura del tipo:



15 en donde  $R_1$  es un catión inorgánico, preferentemente de só-  
dio, potasio, calcio o aluminio, u orgánico tal como el de  
20 la lisina, glucamina, metilglucamina o glucosamina y, en  
donde  $R_2$  es H ó  $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$

Mediante este procedimiento se obtienen productos  
con propiedades terapéuticas análogas a las de la salicila-  
25 zosulfapiridina en los que se habrán eliminado los efectos  
secundarios provenientes de la parte de moléculas correspon-  
diente a la sulfapiridina.

Para la obtención de dichos compuestos se parte del  
ácido salicilazobenzoico, o de sus derivados acetilados, los  
30 cuales, al objeto de obtener sus sales se tratan directamen-

1 te en medio acuoso con la cantidad equivalente de base inor-  
gánica u orgánica adecuada y se separan por salado o por  
mezcla de la solución acuosa de la misma con un disolvente  
orgánico soluble en ella o por evaporación a sequedad de su  
5 solución acuosa inicial.

Para la mejor comprensión de todo lo expuesto se  
dan a continuación un ejemplo ilustrativo para la práctica  
del objeto de la presente invención, aunque se entenderá  
que la protección ha de extenderse a otros modos operati-  
10 vos como son el empleo de diferentes disolventes orgánicos  
polares para laprecipitación de las sales descritas, el uso  
de distintas bases para la formación de las sales de cada  
uno de los ácidos obtenidos y demás modificaciones.

EJEMPLO.-

15 A (0'005 mol) de ácido salicilazobenzoico, se aña-  
den 29,24 gr. de solución de lisina base al 50% (0, 1 mol)  
y se adicionan 25 ml de agua destilada, se calienta a ebu-  
llición hasta disolución completa y se deja enfriar; de la  
solución precipita un producto que se filtra con agua y se-  
20 ca en estufa a 60° C., obteniéndose así 18 gr. de la sal de  
lisina del ácido salicilazobenzoico en forma de polvo ama-  
rillo de punto de fusión 240-242° C con descomposición (blo  
que de cobre).

25

---

30

---

1           Hecha la descripción a que se refiere la memoria  
que antecede, es preciso insistir en que los detalles de  
realización de la idea expuesta, pueden variar, es decir,  
que pueden sufrir pequeñas alteraciones, basadas siempre  
5   en los principios fundamentales de la idea, que son en esen-  
cia los que quedan reflejados en los párrafos de la descrip-  
ción hecha. En efecto, el Artículo 48 del Estatuto vigente  
sobre Propiedad Industrial, establece como no patentables,  
en su apartado tercero, "los cambios de forma, dimensiones,  
10   proporciones y materias de un objeto ya patentado" fijando  
así el criterio del legislador en el sentido de que paten-  
tada una idea que pueda dar lugar a una realidad práctica  
e industrializable, nadie podrá apoyarse en ella para, a  
pretexto de haber introducido ligeras modificaciones, pre-  
15   sentarla como nueva y propia.

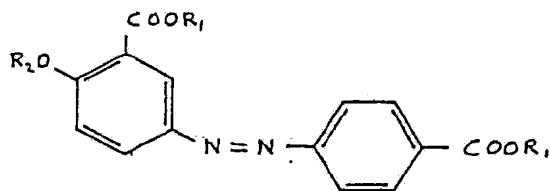
Este principio, en cuanto al alcance de la protec-  
ción del objeto patentado se refiere, se halla confirmado  
por numerosas Sentencias del Tribunal Supremo, y entre -  
ellas, como más terminantes, en las de fechas 16 de octubre  
20   de 1954, 23 de enero de 1959, 20 de marzo de 1964 y otras.

Establecido el concepto expresado, en cuanto a la  
amplitud que debe darse a la protección solicitada, se re-  
dacta a continuación la Nota de Reivindicaciones, de acuer-  
do con lo que se establece en el último párrafo del apar-  
25   tado tercero del Artículo 100 de la Ley, sintetizando así  
las novedades que se desean reivindicar:

#### NOTA DE REIVINDICACIONES

En resumen, el privilegio de explotación exclusi-  
va que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones si-  
30   guientes:

1 1a.-"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACI  
DO P-AMINO BENZOICO DE INTERES TERAPEUTICO", con una estruc-  
tura del tipo:



10 en donde R<sub>1</sub> es un catión inorgánico, preferentemente de so-  
dio, potasio, calcio o aluminio, u orgánico tal como es de  
la lisina, glucamina, metilglucamina o glucosamina y, en don-  
de R<sub>2</sub> es H ó  $\text{C}-\text{CH}_3$ , caracterizado porque consiste en hacer  
reaccionar el ácido salicilazobenzoico, acetilado o no, en  
medio acuoso a reflujo, con cantidad equivalente de base i-  
15 norgánica u orgánica adecuada, separando la sal formada por  
salado o mezcla de solución acuosa concentrada de dicha sal  
con un disolvente orgánico miscible.

20 2a.-"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACI  
DO P-AMINO BENZOICO DE INTERES TERAPEUTICO", según la reivindi-  
cación anterior, caracterizado porque las bases utilizadas  
para la formación de las sales inorgánicas de los ácidos de-  
rivados del 5-amino-2-hidroxibenzoico son, preferentemente,  
hidróxidos de sódio, de potasio, de calcio o de aluminio.

25 3a.-"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACI  
DO P-AMINO BENZOICO DE INTERES TERAPEUTICO", según la reivin-  
dicación primera, caracterizado porque los aminoácidos y a-  
minoazúcares utilizados para la formación de las sales or-  
gánicas de los ácidos derivados del 5-amino-2-hidroxibenzoí-  
co son preferentemente, lisina, glucamina, metilglucamina y  
30 glucosamina.

1            4ª.- Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO P-AMINO  
5            BENZOICO DE INTERES TERAPEUTICO".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de ocho páginas me-  
canografiadas.

Madrid, 31 Mayo de 1985

BERNARDO UNGRIA



10

15

20

25

30